

ESTUDO DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS ATRIBUIDAS AO DITELURETO DE DIFENILA

STUDY OF PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES ATTRIBUTED TO DIPHENYL DITELLURIDE

Bruna Comparsi¹

Priscila Siebert²

Larissa Marafiga³

Daniela Signori⁴

Juliana Fredo Roncato⁵

Débora Pedroso⁶

RESUMO

O telúrio é um elemento que integra o grupo 16 da tabela periódica, pertencente ao grupo dos calcogênios, considerado um elemento metalóide com propriedades relacionadas ao arsênio, selênio e antimônio. Apesar do pouco conhecimento em relação a real implicação da exposição ao Te, este elemento têm despertando grande interesse aos pesquisadores na última década, pois apresenta grande aplicação industrial, na síntese orgânica e medicina. O objetivo deste trabalho é discutir as ações biológicas do ditelureto de difenila e o seu papel como agente farmacológico e toxicológico em sistemas biológicos. Para isso, realizou-se uma revisão de literatura baseada em informações encontradas nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus. Utilizou-se como descritores os seguintes termos: calcogênios, telúrio, organoteluretos, propriedades farmacológicas, propriedades toxicológicas, oxidação de tiol e selenoenzimas. Embora o (PhTe)₂ apresente alta toxicidade, possui interessantes propriedades farmacológicas, como a atividade tiol peroxidase like. Por outro lado, este composto é altamente neurotóxico e o principal mecanismo de toxicidade se relaciona a sua capacidade em inibir grupamentos tiólicos de moléculas biologicamente ativas. À medida que cresce o interesse pelo uso terapêutico de composto de Te, um número importante de questões ainda precisam ser respondidas, como por exemplo, as transformações bioquímicas, mecanismos de ação e o significado biológico da exposição a estas substâncias. Considerando que o mecanismo pelo qual o (PhTe)₂ induz toxicidade não se encontra totalmente elucidado.

Palavras-chave: Organoteluretos. Selenoenzimas. Oxidação de tiol. Gpx-like.

¹ Mestre em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica. Professora do Curso de Biomedicina. (CNEC/IESA). brunacomparsi@hotmail.com.

² Acadêmica do curso de Biomedicina – Bolsista PIBIC/IESA. Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo. Email: priscila.seibert@hotmail.com

³ Acadêmica do curso de Biomedicina – PIBIC/IESA. Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo. Email: larissa.marafiga@hotmail.com

⁴ Acadêmica do curso de Biomedicina – PIBIC/IESA. Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo. Email: danielasignori@gmail.com

⁵ Mestre em Biologia Celular e Molecular (PUC-RS). Professora do Curso de Biomedicina (CNEC/IESA). Email: jufredoroncato@uol.com.br

⁶ Mestre em Ciências Biológicas: Parasitologia. Professora do Curso de Biomedicina. Email: pedrosodebora@yahoo.com.br

ABSTRACT

Tellurium is an element that is part of the group 16 of the periodic table, belonging to the group chalcogenides, considered a metalloid element with properties pertaining to arsenic, selenium and antimony. Despite the little knowledge about the real implication of exposure to you, this element are attracting great interest to researchers in the last decade, as it has great industrial application, in organic synthesis and medicine. The purpose of this paper is to discuss the biological effects of diphenyl ditelluride and its role as a pharmacological agent and toxicology in biological systems. For this, we carried out a literature review based on information found in pubmed databases, web of science and scopus. Was used as described the following terms: chalcogenides, tellurium, organotelluretos, pharmacological, toxicological properties, thiol oxidation and selenoenzymes. Although the $(\text{PhTe})_2$, has high toxicity, interessants possesses pharmacological properties, such as thiol peroxidase like activity. Moreover, this compound is highly neurotoxic, and the main mechanism of toxicity is related to their ability to inhibit thiol groups of biologically active molecules. As more interest in the therapeutic use of compound of Te, a number of important questions remain to be answered, such as biochemical transformations, mechanisms of action and the biological significance of exposure to these substances. Whereas the mechanism by which $(\text{PhTe})_2$ induces toxicity has not been fully elucidated.

Keywords: Organotelluretos. Selenoenzymes. Thiol oxidation. Gpx-like.

1. INTRODUÇÃO

Descoberto em minas de ouro por Müller em 1782 (DITTMER, 2003), o telúrio (Te) compõe o grupo 16 da tabela periódica, denominada família dos calcogênios, que inclui também oxigênio (O), enxofre (S) e selênio (Se). Ocasionalmente encontrado em sua forma nativa, apresentando-se frequentemente combinado com outros metais, como por exemplo, o telureto de ouro, calaverite (AuTe_2) e prata/ouro. Associado a estes elementos, estima-se que sua abundância na crosta terrestre seja cerca de 0,027 ppm (TURNER et al., 2012).

O telúrio, usado historicamente no tratamento da sífilis e lepra (GONZALVEZ, 2009), nos dias de hoje esta sendo amplamente utilizado na indústria e agricultura. Entre suas aplicações industriais, destaca-se na produção de discos de blu-ray (NISHIUCHI ET AL., 1998; NISHIHARA ET AL., 2005) como componentes de semicondutores (ABDEL-AZIZ, 2006), em materiais fotográficos (EASTMAN KODAK, 1985), na indústria da borracha (KARNIKA DE SILVA ET AL., 1986) e como intermediários importantes na síntese orgânica (ZENI ET AL., 2006). Na agricultura, por apresentar propriedades inseticidas, tem apresentado crescente utilização (SUMITOMO CHEMICAL, 1993). Nos últimos dez

anos, o telúrio, também tem sido empregado no desenvolvimento de novos materiais, visando aplicações para o Te na eletrônica e nanopartículas (ZHANG ET AL., 2007)

É conhecido que o telúrio e seus compostos são altamente tóxicos em roedores e humanos (PINTON ET AL., 2010; ROMAN ET AL., 2007; SCHIAR ET AL., 2007), assim a ampla utilização destes compostos acarreta em riscos ocupacionais e ambientais para a saúde humana, aumentando a preocupação em relação aos potenciais efeitos adversos que estes elementos podem causar. A exposição a níveis tóxicos de telúrio é relacionada principalmente ao local de trabalho, embora a intoxicação ocupacional seja considerada um evento raro, relatos de exposição acidental tem sido descritas na literatura (TAYLOR, 1996; YAREMA; CURRY, 2005).

O telúrio também pode ser absorvido pelo organismo através da dieta, principalmente na forma de compostos orgânicos, contudo, a absorção de telúrio inorgânico na forma de teluritos e teluratos também ocorre (LARNER, 1995). Entre os sinais e sintomas de intoxicação, podemos citar: dores de cabeça, sonolência, náuseas, alteração da frequência cardíaca, bem como “odor gálico” (característico de alho), na respiração, suor, urina e fezes (CHASTEEN ET AL., 2009; MÜLLER ET AL., 1989; TAYLOR, 1996).

Os efeitos tóxicos do telúrio podem estar relacionados ao seu estado de oxidação, dose administrada e tipo de animal testado (NOGUEIRA ET AL., 2004; VAN VLEET ET AL., 1982). O mecanismo proposto para explicar essa toxicidade envolve a interação com resíduos tiólicos (-SH) de moléculas biologicamente ativas. Os compostos orgânicos de Te têm a capacidade de oxidar os grupamentos -SH, inativando enzimas e/ou diminuindo a concentração de moléculas sulfidrílicas não-protéicas (BLAIS ET AL., 1972; YOUNG E ET AL., 1981). Ainda, essa toxicidade pode também estar relacionada à habilidade dos compostos de Te induzirem a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) (CHEN ET AL., 2001).

De fato, os compostos de telúrio, inibem enzimas sulfidrílicas, incluindo δ -aminolevulinato desidratase (BARBOSA ET AL., 1998), esqualeno monooxigenase (LADEN E PORTER, 2001) e Na^+ , K^+ -ATPase (BORGES ET AL., 2005). A toxicidade, hepática, cerebral e renal, *ex vivo* também já foi observada para alguns compostos orgânicos de telúrio (MACIEL ET AL., 2000; MEOTTI ET AL., 2003; SAVEGNAGO ET AL., 2006). A neurotoxicidade causada pelos compostos orgânicos de telúrio é evidenciada por várias alterações nos animais expostos, como por exemplo, alterações na memória e desmielinização (LADEN E PORTER, 2001; GOODRUM, 1998).

A exposição ao telúrio pode causar também o desenvolvimento de neuropatias periféricas e alterações neuromusculares, bem como alterações histopatológicas em órgãos e tecidos como olhos, fígado, timo, medula óssea, coração e rim (NYSKA ET AL., 1989). Além disso, estudos mais recentes têm constatado que a exposição a este composto, que é um intermediário comum em síntese orgânica, causa teratogênese (STANGHERLIN ET AL., 2005), e induz efeitos tóxicos em plaquetas, leucócitos, eritrócitos e promielócitos (NOGUEIRA ET AL., 2004; SAILER ET AL., 2003; BORGES ET AL., 2004, 2007) de ratos.

Diferente do Se, o telúrio é considerado um elemento não-essencial, e esta deve ser a razão pela qual este elemento é quase negligenciado nas investigações biológicas e frequentemente associado a toxicidade absoluta (BA ET AL., 2010). Apesar das propriedades toxicológicas atribuídas aos compostos de Te, existem relatos na literatura atribuindo importantes propriedades antioxidantes e baixa toxicidade a diferentes compostos orgânicos de telúrio, estas características tem sido exploradas por diferentes laboratórios com o intuito de buscar novas terapias que poderiam potencialmente ser utilizadas em patologias associadas com o estresse oxidativo (KANSKI ET AL., 2001; GILES ET AL., 2003; AVILA ET AL., 2006, 2010).

Neste sentido, o organotelúrio $(\text{PhTe})_2$, embora apresente alta toxicidade, possui ação apoptótica (SAILER ET AL.,

2003) e é capaz de inibir a TrxR (COMPARSI ET AL., 2012). Estudos anteriores do nosso grupo, mostram que $(\text{PhTe})_2$ também impediu o aumento na produção de TBARS em cérebro (ROSSATO ET AL., 2002), diminuiu a carbonilação de proteínas induzida por nitroprussiato de sódio, e foi capaz de atuar como eliminador de radicais livres (PINTON et al., 2001), apresentou efeito anti-convulsivante (BRITO ET AL., 2009), ansiogênico (STANGHERLIN; NOGUEIRA 2014) e ainda inibiu a proliferação de *Candida albicans* (ROSSETI ET AL., 2011).-

Apenas recentemente, passou-se a investigar o uso do Te como modulador redox na terapia do câncer. Acredita-se que tais compostos possam alterar significativamente o equilíbrio redox pré-existente na célula no sentido de oferecer mais condições oxidantes. Neste contexto, as condições de oxidação são usadas para “empurrar” oxidativamente células cancerosas estressadas até o “limiar redox” e assim induzir morte celular por apoptose (JAMIER ET AL., 2010; SCHAFER; BUETINER, 2001). Contando com o fato de que as células normais e saudáveis, contenham menos ROS em comparação as células cancerosas, agentes que atuam na modulação redox podem agir seletivamente contra as células cancerosas, o que assegura a possível aplicação terapêutica de compostos de Te (TRACHOOTHAM ET AL., 2009).

À medida que cresce o interesse pelo uso terapêutico de composto de Te, um número importante de questões ainda precisam ser respondidas, como por exemplo, as transformações bioquímicas, mecanismos de ação e o significado biológico da exposição a estas substâncias. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é descrever características farmacológicas e toxicológicas importantes dos compostos orgânicos de Telúrio, ditelureto de difenila, e destacar algumas aplicações promissoras deste composto na síntese orgânica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo, utilizou-se o método de revisão bibliográfica, que tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre determinado tema ou questão, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado, visto que possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões, a partir de um tema de interesse.

O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizado por meio de busca por artigos científicos indexados em bancos de dados de ciências biológicas em geral, MEDLINE/Pubmed, *web of science* e *scopus*.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostragem foram: textos disponibilizados na íntegra, através de acesso as bases de dados; e atendimento à análise das variáveis contempladas para o estudo (medidas de avaliação). As publicações mais relevantes foram selecionadas e seus dados foram analisados e apresentados de forma discursiva.

Seleciona-se os artigos utilizando os seguintes descritores: calcogênios, telúrio, organoteluretos, propriedades farmacológicas, propriedades tóxicológicas, oxidação de tiol e selenoenzimas.

3. Compostos orgânicos de telúrio

O primeiro composto orgânico de telúrio foi sintetizado por Friedrich Wöhler em 1840 (WÖHLER, 1840). Desde sua descoberta até metade do século 20, a química dos compostos orgânicos de telúrio permaneceu obscura e, devido ao pouco interesse dos pesquisadores, às difíceis condições de síntese destes compostos e, especialmente, pelo mau odor que estes exalavam, poucas são as publicações durante este período. Apenas a partir de 1970, os compostos orgânicos de telúrio começaram a ser explorados pelos químicos orgânicos, refletindo no crescimento exponencial de artigos publicados desde então (KLAMAN, 1990). Vários destes compostos,

com diferentes características e estruturas químicas, vem sendo estudados quanto às suas propriedades fármaco-toxicológicas, entre eles o ditelureto de difenila, que será estudado nesta revisão.

4. Ditelureto de difenila

O ditelureto de difenila [(PhtE)₂] é um composto orgânico de telúrio, sólido, com peso molecular de 409,2g e altamente hidrofóbico. É amplamente utilizado como um intermediário na síntese orgânica durante um longo tempo e nos últimos 15 anos (ZENI ET AL., 2001), principalmente em drogas contendo telúrio (MUÑIZ ET AL., 2005).

Esta molécula representa um risco ocupacional para os trabalhadores da indústria química (TAYLOR, 1996; MEOTTI ET AL., 2003). Este composto foi estudado devido a atividade farmacológica interessante e suas propriedades toxicológicas, com o objetivo de desenvolver novos medicamentos organotelurados.

4.4.1. Propriedades farmacológicas

O átomo de telúrio presente em compostos orgânicos de Te é facilmente oxidado, o que faz com que essas substâncias sejam capazes de atuar como antioxidantes. Compostos orgânicos de Te, por conseguinte, são provavelmente capazes de proteger proteínas e lípidos contra o estresse oxidativo em vários sistemas (KANSKI ET AL., 2001).

Considerando a possibilidade de uma forte relação entre a formação de espécies reativas e o aparecimento e progressão de várias doenças, é importante investigar novos e potentes antioxidantes que possam ser utilizadas na terapia clínica. Do ponto de vista farmacológico, o Te e seus compostos possuem uma gama de propriedades importantes, que, embora pouco exploradas até a data, podem servir de base para o desenvolvimento de medicamentos inovadores no futuro.

Poucos organoteluretos estudados até agora são agentes claramente potentes: eles inibem proteínas e enzimas (NOGUEIRA ET AL., 2004), matam vários microorganismos, incluindo Plasmodium (MECKLENBURG ET AL., 2009) e fungos (ROSSETI ET AL., 2011), e induzem apoptose em certas células cancerígenas (HARDEJ, 2012).

Nos últimos anos tem havido um interesse considerável em compostos orgânicos de Te como potenciais antioxidantes em sistemas vivos contra vários agentes pró-oxidantes. Os compostos orgânicos de Te podem ser oxidados a partir do estado divalente [Te(II)] para o estado tetravalente [Te(IV)]. Esta propriedade química faz com que compostos orgânicos de Te se tornem atraentes como redutores de peróxidos, peróxido de hidrogênio e radicais peroxil (ANDERSSON ET AL., 1994; ENGMAN ET AL., 1995; DE AVILA et al., 2006). Além disso, alguns compostos de Te são capazes de mimetizar a GPx, às custas de GSH, neutralizando o peróxido de hidrogênio, no entanto, a formação de intermediários tellurol/telurato é plausível. Esta característica é pensada para ser associada com mudanças reversíveis no estado redox de átomos de Te (ANDERSSON ET AL., 1994, DE AVILA et al., 2006).

Embora o átomo Te seja geralmente considerado um metalóide tóxico, compostos orgânicos têm sido associados a efeitos antioxidantes em vários modelos de estress oxidativo (SIES ET AL., 1998; JACOB ET AL., 2000; AVILA ET AL., 2012), especialmente no cérebro (DE AVILA et al., 2006; ÁVILA et al., 2010). A atividade antioxidante dos agentes orgânicos de Te tem estimulado a investigação sobre as propriedades do (PhTe)₂ e, de fato, esses efeitos, de acordo com estudos anteriores do nosso grupo, mostram que o (PhTe)₂ é um antioxidante eficaz contra o aumento na produção de TBARS em cérebro induzida por diferentes agentes pró-oxidantes *in vitro* (ROSSATO ET AL., 2002). Mais recentemente demonstrou-se que o sulfato ferroso (Fe(II)) aumentou significativamente a produção de TBARS em homogeneizados de cérebro de rato e o (PhTe)₂ inibiu a produção de TBARS cerebral induzida por Fe (II) de maneira

dose dependente (IBRAHIM, HASSAN ET AL., 2012.). Além disso, este composto de Te, diminuiu a carbonilação de proteínas induzida por nitroprussiato de sódio, e foi capaz de atuar como eliminador de radicais livres (PINTON ET AL., 2001).

Brito e co-autores demonstraram que o pré-tratamento de ratos machos com uma única injeção de $(\text{PhTe})_2$, em doses de 50, 100 e 150 nmol/kg, reduziu o número de animais que apresentaram convulsões. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, um efeito antioxidante do $(\text{PhTe})_2$ contra danos oxidativos induzidos no cérebro por 4-aminopiridina, além de um efeito anticonvulsivo marcado. Levando em conta esses fatos e a ação anticonvulsivante do $(\text{PhTe})_2$ encontrados neste trabalho, é possível presumir que por meio de sua atividade redox, este organocalcogênio pode interagir diretamente com os receptores glutamatérgicos, particularmente o receptor NMDA, modulando seu estado redox (BRITO ET AL., 2009).

Nosso grupo também mostrou que $(\text{PhTe})_2$ foi capaz de proteger significativamente contra a peroxidação lipídica em preparação de rim induzida por Fe (II) (HASSAN ET AL., 2009). Este potencial antioxidante do $(\text{PhTe})_2$ pode ser explicado, como descrito antes, pelo fato de que os compostos orgânicos de Te são facilmente oxidados do estado divalente para o estado tetravalente. Esta propriedade torna-os atrativa como sequestrante de agentes oxidantes reativos e como inibidores da peroxidação lipídica em sistemas químicos e biológicos (JACOB ET AL., 2000).

Rosseti et al. (2011) demonstraram pela primeira vez que o $(\text{PhTe})_2$ têm capacidade de inibir a proliferação de *Candida albicans*. Este estudo foi realizado sob condições de não geração de EROs e mostrou o efeito de diferentes compostos organocalcogênio, como o $(\text{PhTe})_2$, sobre o crescimento e formação de tubo germinativo de *C. albicans*. Em sequencia, os resultados demonstraram que o $(\text{PhTe})_2$ produziu dano permanente nas células de *C. albicans*, e por sua vez, mostra o seu potencial fungicida (ROSSETI ET AL., 2011).

Outro estudo, sugere que a exposição ao $(\text{PhTe})_2$ não

mudou habilidades motoras considerando que pode resultar em um comportamento ansiogênico, induzida por mudanças no sistema glutamatérgico a nível pré-sináptico (STANGHERLIN, NOGUEIRA, 2014).

De fato, a primeira atividade farmacológica atribuída aos compostos orgânicos de Te foi descrita em 1824 por Gmelin. Em 1987 Sredni e cols. demonstraram pela primeira vez a potente capacidade imunomoduladora do composto organotelurado, codificado como AS-101 (-telurato de amônio tricloro-dioxoetileno-O,O'), em ratos através de efeitos anti-tumorais (GMELIN, 1824; SREDNI ET AL., 1987).

No entanto, devido às suas características toxicológicas, o risco-benefício destes compostos não parece ser ter grandes retornos positivos. Como mostrado por Tiano et al., 2000, compostos orgânicos de Te em doses baixas podem proteger danos no DNA, no entanto, em doses elevadas mostram uma toxicidade alta (TIANO ET AL., 2000). Além disso, como demonstrado por Jorge e co-autores, o $(\text{PhTe})_2$ induz rupturas dos filamentos de DNA, apoptose e necrose em células V79. Como estes resultados sugerem, $(\text{PhTe})_2$ induz bloqueio do ciclo celular e redução da viabilidade celular que pode ser atribuída à interação com a enzima topoisomerase I (JORGE et al., 2014).

Por conseguinte, o $(\text{PhTe})_2$ tem ação apoptótica e é um dos compostos de telúrio mais tóxicos testados, o qual poderia torná-lo um compostos não tão bom farmacologicamente. No entanto, se pensarmos sobre a sua ação quimioprotetora, levando as células tumorais a morte, combinada com a sua importante ação como um inibidor da TrxR (COMPARSI ET AL., 2012), enzima que tem sua atividade aumentada no crescimento do tumor, este composto, seria um potencial para o tratamento de câncer (CUNHA ET AL., 2005).

4.4.2. Propriedades toxicológicas

Compostos orgânicos de telúrio foram considerados,

inicialmente, menos tóxico do que compostos de selênio, no entanto, alguns estudos têm mostrado o contrário (NOGUEIRA ET AL., 2004; CHASTEEN ET AL., 2009).

Na verdade o $(\text{PhTe})_2$ pode ser altamente tóxico para a saúde humana e do meio ambiente. A relevância ambiental e humana da toxicidade do $(\text{PhTe})_2$ ainda é incerta, mas a dose letal (DL_{50}) deste composto orgânico de Te ($0.65 \mu\text{mol/kg}$ para ratos e de $150 \mu\text{mol/kg}$ para camundongos com administração ip; $0,9 \mu\text{mol/kg}$ em ratos e $> 500 \mu\text{mol/Kg}$ em camundongos sob administração sc (MEOTTI ET AL., 2003)) é baixa quando comparado a outros contaminantes ambientais conhecidos, como HgCl_2 , CdCl_2 e NaAsO_2 (MAITI; CHATTERJEE, 2000; STACCHIOTTI et al., 2009).

O composto orgânico de Te, $(\text{PhTe})_2$, pode ser extremamente tóxicos em diferentes modelos, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (TAYLOR, 1996; MACIEL ET AL., 2000; MORETTO ET AL., 2007; STANGHERLIN ET AL., 2009; HEIMFARTH ET AL., 2011; COMPARSI ET AL., 2012; HEIMFARTH, 2012; SCHIAR ET AL., 2007). As propriedades toxicológicas do $(\text{PhTe})_2$ foram testados em alguns estudos, em que o composto provocou toxicidade e dano oxidativo em vários tecidos, como o cérebro, fígado, rins e pulmões (LAMPERT ET AL., 1970; NOGUEIRA ET AL., 2001; MEOTTI ET AL., 2003; STANGHERLIN ET AL., 2009; PINTON ET AL., 2011), bem como em seres humanos (MACIEL ET AL., 2000; SCHIAR ET AL., 2009) e em ratos (BORGES ET AL., 2007).

Esta toxicidade pode estar ligada, principalmente, à capacidade do $(\text{PhTe})_2$ em perturbar a homeostase dos grupos tiol em proteínas redox, o que pode afetar uma série de enzimas importantes, uma vez que o mecanismo de oxidação de resíduos de cisteína é importante para o controle e regulação da atividade de enzimas em vários processos celulares (NOGUEIRA ET AL., 2004). Na verdade, o $(\text{PhTe})_2$ é capaz de inibir enzimas contendo tiol tais como $\delta\text{-ALA-D}$ (BARBOSA ET AL., 1998; MACIEL ET AL., 2000; MEOTTI ET AL., 2003; STANGHERLIN ET AL., 2009),

Na⁺, K⁺ + ATPase (BORGES ET AL., 2005; STANGHERLIN ET AL., 2009), lactato desidrogenase (LUGOKENSKI ET AL., 2011), entre outras.

Desta forma, o sistema nervoso parece ser um dos sistemas mais atingidos devido a lipofilicidade do (PhTe)₂, inúmeras enzimas contendo tiol, e a elevada sensibilidade deste órgão. Mas outros sistemas podem também ser comprometidos pelos efeitos deste composto Te.

Com efeito, no que diz respeito ao efeitos do (PhTe)₂ conhecidos em animais, foram relatados vários efeitos sobre sua neurotoxicidade em roedores. Deste modo, (PhTe)₂ pode causar desmielinização. Esta neuropatia periférica e as suas consequências induzidas por compostos orgânicos Te são devidos à inibição de uma enzima sulfidrílica importante na biossíntese do colesterol, presente principalmente em lípidos na bainha de mielina, a esqualeno monooxigenase. Esta enzima contém grupos sulfidrílica vicinais que são oxidáveis bem como por telúrio elementar ou telúrio inorgânico e pelas formas orgânicas, dicloreto de dimetiltelúrio, cloreto de trimetiltelúrio e dimetiltelureto (TOEWS ET AL., 1997; GOODRUM, 1998; LADEN E PORTER, 2001).

Este composto pode também afectar a actividade de enzimas importantes no sistema nervoso central, tais como a Na⁺K⁺ATPase que é inibida por (PhTe)₂ de um modo dependente da concentração (MORETTO ET AL., 2007). A atividade Na⁺/K⁺ATPase parece estar envolvido em (PhTe)₂ comprometimento da tarefa de reconhecimento de induzido. Esta enzima está envolvida no transporte ativo de iões de Na⁺ e K⁺ no sistema nervoso central necessário para manter a excitabilidade neuronal (ERECINSKA E PRATA, 1994). Neste contexto, a inibição da atividade de Na⁺/K⁺ATPase, podem estar envolvidos na consolidação da memória de evitação inibidora passo-baixo no hipocampo (WYSET AL., 2004). Alguns estudos também têm relatado que a inibição de Na⁺/K⁺ATPase, pode conduzir a deficiências cognitivas em doenças degenerativas, tais como a doença de Alzheimer (HATTORI ET

AL., 1998; LEHOTSKY ET AL., 1999).

Além disso, $(\text{PhTe})_2$ demonstrou causar: vacuolização marcado de corpos celulares do cérebro, redução do peso cerebral, aumento dos níveis de glutamato na fenda sináptica (NOGUEIRA ET AL., 2001), aumento do influxo de cálcio em condições despolarizantes e proteína do citoesqueleto hiperfosforilação no córtex do cérebro, aumentando a actividade de cinase (MORETTO ET AL., 2005; 2007; FUNCHAL ET AL., 2006). Há também mudanças relatadas na memória de ratos no modelo de “reconhecimento de novos objetos” (STANGHERLIN ET AL., 2009).

Segundo, sobre a neurotoxicidade do $(\text{PhTe})_2$, o Ca^{2+} intracelular parece ter um papel central na modulação da acção do $(\text{PhTe})_2$ no cérebro de rato. Mudanças na concentração de Ca^{2+} livre citoplasmática constituem uma das principais vias pelas quais as informações são transferidas de sinais extracelulares recebidos por células animais para sítios intracelulares (PUTNEY; PÁSSARO, 1993; CLAPHAM, 1995).

A neurodegeneração causada por $(\text{PhTe})_2$ em ratos também foi relacionada com a inibição da Akt, caspase 3 activada, e diminuição da $[3\text{H}]$ glutamato absorção, enfatizando um papel crítico de níveis alterados de Ca^{2+} no presente processo, desde IP_3 e receptores de rianodina podem ser sensores importantes Ca^{2+} intracelular perturbado homeostase (LAMPERT ET AL., 1970).

Além disso, tal como ilustrado antes, o $(\text{PhTe})_2$ modifica a funcionalidade do sistema glutamatérgico in vitro e in vivo (NOGUEIRA ET AL., 2001). Com base nas nossas conclusões, a captação de glutamato por sinaptossomas foi significativamente reduzida em ratos após exposição $(\text{PhTe})_2$ (STANGHERLIN ET AL., 2009; STANGHERLIN; NOGUEIRA, 2014). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro dos mamíferos (COLLINGRIDGE; LESTER, 1989) e conhecido por desempenhar um papel importante na plasticidade neural de conexões sinápticas (KACZMAREK ET AL., 1997), cognição, memória e aprendizagem (DAVIS ET AL., 1994; LEDOUX, 1994;

MAREN, 1996), além da ansiedade (PITSIKAS, 2014).

Resultados anteriores de Stangherlin et al. (2006) demonstraram que ratos tratados com $(\text{PhTe})_2$ durante o desenvolvimento pós-natal precoce eram menos ansiosos do que os ratos controle, sugerindo que esta droga induz efeitos ansiolíticos ou tendências desinibitórios (STANGHERLIN ET AL., 2006). No entanto, os ratos tratados com $(\text{PhTe})_2$ parecem ser mais ansiosos do que os ratos controle, sugerindo que esta droga provavelmente pode induzir efeitos anxiogênicos-like (STANGHERLIN; NOGUEIRA, 2014). Curiosamente, estes resultados indicam que o possível efeito anxiogenico / ansiolítico $(\text{PhTe})_2$ depende da idade dos animais, uma vez que o funcionamento neuronal difere consideravelmente em madura quando comparado com o cérebro imaturo (em desenvolvimento).

O citoesqueleto cerebral também é uma importante estrutura celular que tem a sua organização e dinâmica alteradas por neurotoxinas, incluindo o $(\text{PhTe})_2$. Este composto modifica a funcionalidade do citoesqueleto cerebral causando os efeitos neurotóxicos (HEIMFARTH ET AL., 2008).

Além do sistema nervoso, outros órgãos podem também ser afetados pelo $(\text{PhTe})_2$. Há evidências de toxicidade hepática observada pelo aumento da atividade das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) do soro, que se tornam aumentadas quando há danos nos hepatócitos (MEOTTI ET AL., 2003; MACIEL ET AL., 2000). A vulnerabilidade do fígado de lesão química é devido à sua proximidade anatômica para o fornecimento de sangue e trato digestivo como à sua capacidade de biotransformar e concentrar xenobióticos (LUSTER ET AL., 2001).

Além disso, observou-se uma diminuição na excreção de creatinina e ureia, que, por conseguinte, tornam-se aumentadas no plasma após a exposição para animais $(\text{PhTe})_2$, o que indica lesão renal (BARBOSA ET AL., 1998; MACIEL ET AL., 2000).

Considerando-se que o odor semelhante ao de alho que

emana da respiração é o sintoma clínico mais notável e sinal de exposição ao Te (PINTON ET AL., 2011; COMPARSI ET AL., 2012), isso pode reforçar a hipótese da participação dos pulmões no metabolismo de compostos orgânicos de Te. Este odor é devido ao metabolismo de Te e formação do composto de telureto de dimetil orgânico que é exalado (LARNER, 1995). Num estudo relacionado, o nosso grupo demonstrou que a exposição ao $(\text{PhTe})_2$, principalmente, nas doses de 0,6 e 0,9 nmol / kg, causou o stress oxidativo em pulmões de ratos, demonstrado pelas alterações nos níveis de TBARS, ER e defesas antioxidantes (PINTON ET AL., 2011).

Apesar do caráter lipofílico de $(\text{PhTe})_2$, que poderia facilmente atravessar a barreira placentária e ser excretado através do leite para os filhotes durante a gravidez e no período pós-natal. Desta forma, estas características, juntamente com a elevada vulnerabilidade dos fetos durante o período inicial do desenvolvimento do cérebro intenso pode definir a intoxicação com compostos Te (STANGHERLIN ET AL., 2009).

Na verdade, esta molécula orgânica que contém telúrio tem também potencial teratogênico em fetos de ratos, causando hidrocefalia, edema e alterações nas medidas corporais dos fetos, bem como efeitos tóxicos para a mãe. Além disso, eles causam taxas elevadas de mortalidade pré e pós-natal (STANGHERLIN ET AL., 2005). A exposição materna ao $(\text{PhTe})_2$, durante o período de amamentação altera as tendências comportamentais de seus filhos, passando a se comportar de maneira desinibitória. A exposição a este composto também provoca estresse oxidativo no córtex cerebral, hipocampo e corpo estriado, através da inibição da actividade da enzima superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D). As observações desses estudos sugerem que o $(\text{PhTe})_2$ (ou algum metabólito) pode ir para os filhotes através do leite materno (STANGHERLIN ET AL., 2006).

Relacionado com a actividade δ -ALA-D, não só aos filhotes, mas também em diferentes idades, tecidos e organismos,

Barbosa et al. (1998) mostraram que o $(\text{PhTe})_2$ foi capaz de inibir a atividade da enzima *in vitro* δ -ALA-D em homogenato de fígado de rato com uma IC₅₀ de 10 μM , a qual tem no seu centro ativo, dois resíduos de cisteína que pode ser facilmente oxidados, *in vitro* e *in vivo* (BARBOSA ET AL., 1998; NOGUEIRA ET AL., 2004). Esta inibição impede a continuação cascata de síntese do grupo heme, importantes na hemoglobina, os citocromos e síntese de catalase, e também leva a um acúmulo do substrato da enzima, ácido aminolevulínico, promovendo uma condição pró-oxidante (EMANUELLI ET AL., 2001). No modelo *in vivo*, Maciel et al. (2000) mostraram a inibição da δ -ALA-D no fígado, cérebro e rins de ratos, sob administração aguda a uma dose de 500 μmol / kg.

Outra característica importante descrito para os compostos orgânicos de Te é citotoxicidade. O $(\text{PhTe})_2$ causa citotoxicidade em astrócitos do hipocampo de ratos (ROY; HARDEJ, 2011) e é capaz de afetar a fosforilação e desfosforilação de proteínas em sistemas celulares, alterando a estrutura e organização celular e (MORETTO ET AL., 2005). Este composto também é capaz de induzir a ativação da caspase em uma concentração de apenas 1 μM (IWAS et al., 2004).

Considerando a importância do mecanismo de toxicidade induzida por organoteluretos, nosso grupo de pesquisa analisou se leucócitos humanos expostos a $(\text{PhTe})_2$ poderia demonstrar efeitos citotóxicos e genotóxicos. Neste ponto de vista, foi demonstrado que $(\text{PhTe})_2$ induz estes efeitos tóxicos, que foi expressa, respectivamente, por uma diminuição da viabilidade celular em teste de exclusão de azul de Tripán e um aumento do índice de danos no ensaio cometa (CAERAN ET AL., 2013). Segundo, a exposição aguda *in vivo* a $(\text{PhTe})_2$ causou genotoxicidade em camundongos (MEINERZ ET AL., 2014), o que corrobora com os resultados publicados por outros laboratórios experimentais em bactérias, leveduras e células de mamíferos em cultura (DEGRANDI ET AL., 2010).

Degrandi et al. (2010) também demonstraram um aumento

da genotoxicidade, expressa por um aumento nos danos oxidativos do DNA, e um aumento significativo na frequência de micronucleos. Além disso, este grupo de investigação observou uma elevação da peroxidação lipídica, este composto também induziu um aumento na hemólise in vitro em eritrócitos humanos (SANTOS ET AL., 2009). Em um estudo anterior Schiar et al. (2007) examinaram organocalcogênios potencialmente tóxicos em eritrócitos e mostraram que o efeito hemolítico de teluretos, tais como $(\text{PhTe})_2$, o que não se correlacionou positivamente com tiobarbitúrico substância ácido-reativa (TBARS), sugerindo que a produção de lipídios peroxidação não está envolvido na hemólise provocada por compostos orgânicos de Te (SCHIAR ET AL., 2007).

Além disso, apesar da toxicidade $(\text{PhTe})_2$ a toxicidade, os dados do nosso laboratório mostraram pela primeira vez que uma ditelureto pode inativar dois selenoenzimas cerebrais, TrxR e GPx, em camundongos (COMPARSI ET AL., 2012; COMPARSI ET AL., 2014). Este estudo fornece evidências de que os compostos orgânicos de Te como o $(\text{PhTe})_2$ provavelmente interagem com o selenohidryl ou grupo selenol / selenolate dessas enzimas antioxidantes importantes que causam a sua inativação. Deste modo, estudos adicionais realizados pelo nosso grupo produziram provas convincentes de que a toxicidade de teluretos pode ser associada com a sua atividade pró-oxidante, em particular, a oxidação do tiol e grupos selenol de proteínas (NOGUEIRA ET AL., 2004; COMPARSI ET AL., 2012; HASSAN; ROCHA, 2012).

5. REFERÊNCIAS

¹Andersson CM, Brattsand R, Hallberg A, Engman L, Persson J, Moldeus P, Cotgreave I. Diaryl tellurides as inhibitors of lipid peroxidation in biological and chemical systems. **Free Radic Res.** 1994; 20: 401-10.

²Avila DS, Benedetto A, Au C, Manarin F, Erikson K, Soares FA, Rocha JB, Aschner M. Organotellurium and organoselenium

compounds attenuate Mn-induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* by preventing oxidative stress. **Free Radic Biol Med.** 2012; 52: 1903-10.

³Avila DS, Colle D, Gubert P, Palma AS, Puntel G, Manarin F, Noremborg S, Nascimento PC, Aschner M, Rocha JB, Soares FA. A possible neuroprotective action of a vinyllic telluride against Mn-induced neurotoxicity. **Toxicol Sci.** 2010; 115: 194-01.

⁴LA, Doring M, Jamier V, Jacob C. Tellurium: an element with great biological potency and potential. **Org Biomol Chem.** 2010; 8: 4203-16.

⁵Barbosa NB, Rocha JB, Zeni G, Emanuelli T, Beque MC, Braga AL. Effect of organic forms of selenium on delta-aminolevulinatase from liver, kidney, and brain of adult rats. **Toxicol Appl Pharmacol.** 1998; 149: 243-53.

⁶Blais FX, Onischuk RT, de Meio RH. Hemolysis by tellurite: I: The tellurite test for Hemolysis. **J.AOA.** 1972; 73: 45-51.

⁷Borges VC, Rocha JB, Savegnago L, Nogueira CW. Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na(+), K(+)-ATPase activity in rats. **Toxicology.** 2005; 215: 191-97.

⁸Borges VC, Rocha JB, Savegnago L, Nogueira CW. Repeated administration of diphenyl ditelluride induces hematological disorders in rats. **Food Chem Toxicol.** 2007; 45: 1453-58.

⁹Borges VC, Rocha JB, Savegnago L, Nogueira CW. Repeated administration of diphenyl ditelluride induces hematological disorders in rats. **Food Chem Toxicol.** 2007; 45: 1453-58.

¹⁰Brito VB, Rocha JB, Folmer V, Erthal F. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride increase the latency for 4-aminopyridine-induced chemical seizure and prevent death in mice. **Acta Biochim Pol.** 2009; 56: 125-34

¹¹Caeran Bueno D, Meinerz DF, Allebrandt J, Waczuk EP, dos Santos DB, Mariano DO, Rocha JB. Cytotoxicity and genotoxicity evaluation of organochalcogens in human leucocytes: a comparative study between ebselen, diphenyl diselenide, and

diphenyl ditelluride. **Biomed Res Int.** 2013; 2013: 537279.

¹²Chasteen TG, Fuentes DE, Tantalean JC, Vasquez CC. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. **FEMS Microbiol Rev.** 2009; 33: 820-32.

¹³Chasteen TG, Fuentes DE, Tantalean JC, Vasquez CC. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. **FEMS Microbiol Rev.** 2009; 33: 820-32.

¹⁴Clapham DE. Calcium signaling. **Cell.** 1995; 80: 259-68.

¹⁵Collingridge GL, Lester A. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. **Pharmacol Ver.** 1989; 41: 143-10.

¹⁶Comparsi B, Meinerz DF, Dalla Corte CL, Prestes AS, Stefanello ST, Santos DB, Souza DD, Farina M, Dafre AL, Posser T, Franco JL, Rocha JB. N-acetylcysteine does not protect behavioral and biochemical toxicological effect after acute exposure of diphenyl ditelluride. **Toxicol Mech Methods.** 2014; 1-7.

¹⁷Comparsi B, Meinerz DF, Franco JL, Posser T, Prestes AS, Stefanello ST, dos Santos DB, Wagner C, Farina M, Aschner M, Dafre AL, Rocha JB. Diphenyl ditelluride targets brain selenoproteins in vivo: inhibition of cerebral thioredoxin reductase and glutathione peroxidase in mice after acute exposure. **Mol Cell Biochem.** 2012; 370: 173-82.

¹⁸Cunha RL, Urano ME, Chagas JR, Almeida PC, Bincoletto C, Tersariol IL, Comasseto JV. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. **Bioorg Med Chem Lett.** 2005; 15: 755-60

¹⁹Davis M, Rainnie D, Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. **Trends Neurosci.** 1994; 17: 208-14.

²⁰de Avila DS, Beque MC, Folmer V, Braga AL, Zeni G, Nogueira CW, Soares FA, Rocha JB. Diethyl 2-phenyl-2 tellurophenyl vinylphosphonate: an organotellurium compound with low toxicity. **Toxicology.** 2006; 224: 100-07.

²¹Degradandi TH, de Oliveira IM, d'Almeida GS, Garcia CR, Villela IV, Guecheva TN, Rosa RM, Henriques JA. Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of diphenyl ditelluride in several biological models. **Mutagenesis**. 2010; 25: 257-69.

²²Emanuelli T, Pagel FW, Alves LB, Regner A, Souza DO. 5-Aminolevulinic acid inhibits [3H]muscimol binding to human and rat brain synaptic membranes. **Neurochem Res**. 2001; 26: 101-05

²³Engman L, Persson J, Vessman K, Ekstrom M, Berglund M, Andersson CM. Organotellurium compounds as efficient retarders of lipid peroxidation in methanol. **Free Radic Biol Med**. 1995; 19: 441-52.

²⁴Erecinska M, Silver IA. Ions and energy in mammalian brain. **Prog Neurobiol**. 1994; 43: 37-71

²⁵Goodrum JF. Role of organotellurium species in tellurium neuropathy. **Neurochem Res**. 1998; 23: 1313-19.

²⁶Hassan, W, Ibrahim M, Rocha JB. Towards the mechanism and comparative effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen under various pathophysiological conditions in rat's kidney preparation. **Chem Biol Interact**. 2009; 182: 52-58

²⁷Hattori N, Kitagawa K, Higashida T, Yagyu K, Shimohama S, Wataya T, Perry G, Smith MA, Inagaki C. Cl-ATPase and Na⁺/K(+) -ATPase activities in Alzheimer's disease brains. **Neurosci Lett**. 1998; 254: 141-44.

²⁸Heimfarth L, Loureiro SO, Dutra MF, Andrade C, Pettenuzzo L, Guma FT, Goncalves CA, da Rocha JB, Pessoa-Pureur R. In vivo treatment with diphenyl ditelluride induces neurodegeneration in striatum of young rats: implications of MAPK and Akt pathways. **Toxicol Appl Pharmacol**. 2012; 264: 143-52.

²⁹Heimfarth L, Loureiro SO, Reis KP, de Lima BO, Zamboni F, Gandolfi T, Narvaes R, da Rocha JB, Pessoa-Pureur R. Cross-talk among intracellular signaling pathways mediates the diphenyl ditelluride actions on the hippocampal cytoskeleton of young rats. **Chem Res Toxicol**. 2011; 24: 1754-64.

³⁰Heimfarth L, Loureiro SO, Zamoner A, Pelaez Pde L, Nogueira

CW, Rocha JB, Pessoa-Pureur R. Effects of in vivo treatment with diphenyl ditelluride on the phosphorylation of cytoskeletal proteins in cerebral cortex and hippocampus of rats. **Neurotoxicology**. 2008; 29: 40-7.

³¹Ibrahim M, Hassan W, Meinerz DF, Dos Santos M, Costa VKCMDAMS, Nogueira CW, Barbosa NB, Rocha JB. Antioxidant properties of diorganoyl diselenides and ditellurides: modulation by organic aryl or naphthyl moiety. **Mol Cell Biochem**. 2012; 371: 97-04.

³²Induces Neurotoxicity and Impairment of Developmental Behavioral in Rat Pups. **J. Braz. Chem. Soc**. 2010; 21: 2130-37.

³³Iwase K, Tatsuishi T, Nishimura Y, Yamaguchi JY, Oyama Y, Miyoshi N, Wada M. Cytometric analysis of adverse action of diphenyl ditelluride on rat thymocytes: cell shrinkage as a cytotoxic parameter. **Environ Toxicol**. 2004; 19: 614-19.

³⁴Jacob C, Arteel GE, Kanda T, Engman L, Sies H. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxynitrite and release of zinc from metallothionein. **Chem Res Toxicol**. 2000; 13: 3-9.

³⁵Jamier V, Ba LA, Jacob C. Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. **Chemistry**. 2010; 16: 10920-928.

³⁶Jorge PM, de Oliveira IM, Filippi Chiela EC, Viau CM, Saffi J, Horn F, Rosa RM, Guecheva TN, Pêgas Henriques JA. Diphenyl Ditelluride-Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis: A Relation with Topoisomerase I Inhibition. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2014.

³⁷Kaczmarek L, Kossut M, Skangiel-Kramaska J. Glutamate receptors in cortical plasticity: molecular and cellular biology. **Physiol Rev**. 1997; 77: 217-55.

³⁸Laden BP, Porter TD. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. **J Lipid Res**. 2001; 42: 235-40.

³⁹Lampert P, Garro F, Pentschew A. Tellurium neuropathy. **Acta Neuropathol.** 1970; 15: 308-17.

⁴⁰Larner, A. J. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The tellurium hypothesis. **Med Hypotheses.** 1995; 44: 295-97.

⁴¹Larner, A. J. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The tellurium hypothesis. **Med Hypotheses.** 1995; 44: 295-97.

⁴²LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. **Sci Am.** 1994; 270: 50-7.

⁴³Lehotsky J, Kaplan P, Racay P, Matejovicova M, Drgova A, Mezesova V. Membrane ion transport systems during oxidative stress in rodent brain: protective effect of stobadine and other antioxidants. **Life Sci.** 1999; 65: 1951-1958.

⁴⁴Lugokenski TH, Muller LG, Taube PS, Rocha JB, Pereira ME. Inhibitory effect of ebselen on lactate dehydrogenase activity from mammals: a comparative study with diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. **Drug Chem Toxicol.** 2011; 34: 66-76.

⁴⁵Luster MI, Simeonova PP, Gallucci RM, Bruccoleri A, Blazka ME, Yucesoy B. Role of inflammation in chemical-induced hepatotoxicity. **Toxicol Lett.** 2001; 120: 317-21.

⁴⁶Maciel EN, Bolzan RC, Braga AL, Rocha JB. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially affect delta-aminolevulinate dehydratase from liver, kidney, and brain of mice. **J Biochem Mol Toxicol.** 2000; 14: 310-19.

⁴⁷Maiti S, Chatterjee AK. Differential response of cellular antioxidant mechanism of liver and kidney to arsenic exposure and its relation to dietary protein deficiency. **Environ Toxicol Pharmacol.** 2000; 8: 227-35.

⁴⁸Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. **Mol Neurobiol.** 1996; 13: 1-22.

⁴⁹Mecklenburg S, Shaaban S, Ba LA, Burkholz T, Schneider T, Diesel B, Kiemer AK, Roseler A, Becker K, Reichrath J, Stark A,

Tilgen W, Abbas M, Wessjohann LA, Sasse F, Jacob C. Exploring synthetic avenues for the effective synthesis of selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents. **Org Biomol Chem.** 2009; 7: 4753-62.

⁵⁰Meinerz, DF, Allebrandt J, Mariano DO, Waczuk EP, Soares FA, Hassan W, Rocha JB. Differential genotoxicity of diphenyl diselenide (PhSe)₂ and diphenyl ditelluride (PhTe)₂. **PeerJ.** 2014 2: 290.

⁵¹Meotti FC, Borges VC, Zeni G, Rocha JB, Nogueira CW. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicol Lett.** 2003; 143: 9-16.

⁵²Moretto MB, Funchal C, Zeni G, Rocha JB, Pessoa-Pureur R. Organoselenium compounds prevent hyperphosphorylation of cytoskeletal proteins induced by the neurotoxic agent diphenyl ditelluride in cerebral cortex of young rats. **Toxicology.** 2005; 210: 213-22.

⁵³Moretto, MB, Boff B, Franco J, Posser T, Roessler TM, Souza DO, Nogueira CW, Wofchuk S, Rocha JB. (45)Ca(2+) influx in rat brain: effect of diorganylchalcogenides compounds. **Toxicol Sci.** 2007; 99: 566-71.

⁵⁴Muñiz Alvarez JL, García Calzón JA, López Fonseca JM. Electrochemistry of diphenylditelluride at the hanging mercury drop electrode in a protic medium. **J Colloid Interface Sci.** 2005; 287: 592-96.

⁵⁵Nogueira CW, Rotta LN, Perry ML, Souza DO, da Rocha JB. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride affect the rat glutamatergic system in vitro and in vivo. **Brain Res.** 2001; 906: 157-63.

⁵⁶Nogueira CW, Zeni G, Rocha JB. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev.** 2004. 104: 6255-85.

⁵⁷Pinton S, Luchese C, Stangherlin EC, Nogueira CW. Acute exposure to diphenyl ditelluride causes oxidative damage in rat lungs. **Ecotoxicol Environ Saf.** 2011; 74: 521-26.

⁵⁸Pitsikas N. The metabotropic glutamate receptors: potential drug targets for the treatment of anxiety disorders?. **Eur J Pharmacol.** 2014; 723: 181-4.

⁵⁹Putney JW, Jr, Bird GS. The inositol phosphate-calcium signaling system in nonexcitable cells. *Endocr Rev.* 1993; 14: 610-31.

⁶⁰Roman SS, Nava A, Favero AM, Weis SN, Zeni G, Rocha JB, Nogueira CW. Diphenyl ditelluride effect on embryo/fetal development in mice: interspecies differences. **Toxicology.** 2007; 231: 243-49.

⁶¹Rossato JI, Ketzer LA, Centuriao FB, Silva SJ, Ludtke DS, Zeni G, Braga AL, Rubin MA, Rocha JB. Antioxidant properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. **Neurochem Res.** 2002; 27: 297-03.

⁶²Rosseti IB, Wagner C, Fachinetto R, Taube Junior P, Costa MS. Candida albicans growth and germ tube formation can be inhibited by simple diphenyl diselenides [(PhSe)₂, (MeOPhSe)₂, (p-Cl-PhSe)₂, (F₃CPhSe)₂] and diphenyl ditelluride. **Mycoses.** 2011; 54: 506-13.

⁶³Roy S, Hardej D. Tellurium tetrachloride and diphenyl ditelluride cause cytotoxicity in rat hippocampal astrocytes. **Food Chem Toxicol.** 2011; 49: 2564-74.

⁶⁴Sailer BL, Liles N, Dickerson S, Chasteen TG. Cytometric determination of novel organotellurium compound toxicity in a promyelocytic (HL-60) cell line. **Arch Toxicol.** 2003; 77: 30-36.

⁶⁵Sailer BL, Liles N, Dickerson S, Chasteen TG. Cytometric determination of novel organotellurium compound toxicity in a promyelocytic (HL-60) cell line. **Archives of Toxicology.** 2003; 77: 0-36.

⁶⁶Savegnago L, Borges VC, Alves D, Jesse C, Rocha JBT, Nogueira CW. Evaluation of antioxidant activity and potential toxicity of 1- uthyltelurenyl-2-methylthioheptene. **Life Sciences.** 2006; 79: 1546-52.

⁶⁷Schiar VP, Dos Santos DB, Paixao MW, Nogueira CW, Rocha

JB, Zeni G. Human erythrocyte hemolysis induced by selenium and tellurium compounds increased by GSH or glucose: a possible involvement of reactive oxygen species. **Chem Biol Interact.** 2009; 177: 28-33.

⁶⁸Schiar VP, Dos Santos DB, Lüdtke DS, Vargas F, Paixão MW, Nogueira CW, Zeni G, Rocha JB. Screening of potentially toxic chalcogens in erythrocytes. **Toxicol In Vitro.** 2007; 21:139-45.

⁶⁹Sies H, Klotz LO, Sharov VS, Assmann A, Briviba K. Protection against peroxynitrite by selenoproteins. **Z Naturforsch C.** 1998; 53: 228-32.

⁷⁰Sredni B, Caspi RR, Klein A, Kalechman Y, Danziger Y, Ben Ya'akov M, Tamari T, ⁷¹Shalit F, Albeck M. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application. **Nature.** 1987; 330: 173-76.

⁷²Stacchiotti A, Li Volti G, Lavazza A, Rezzani R, Rodella LF. Schisandrin B stimulates a cytoprotective response in rat liver exposed to mercuric chloride. **Food Chem Toxicol.** 2009; 47: 2834-40.

⁷³Stangherlin EC, Ardais AP, Rocha JB, Nogueira CW. Exposure to diphenyl ditelluride, via maternal milk, causes oxidative stress in cerebral cortex, hippocampus and striatum of young rats. **Arch Toxicol.** 2009; 83: 485-91.

⁷⁴Stangherlin EC, Favero AM, Weis SN, Zeni G, Rocha JB, Nogueira CW. Assessment of reproductive toxicity in male rats following acute and sub-chronic exposures to diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. **Food Chem Toxicol.** 2006; 44: 662-9.

⁷⁵Stangherlin EC, Favero AM, Zeni G, Rocha JB, Nogueira CW. Teratogenic vulnerability of Wistar rats to diphenyl ditelluride. **Toxicology.** 2005; 207: 231-239.

⁷⁶Stangherlin EC, Nogueira CW. Diphenyl ditelluride induces angiogenic-like behavior in rats by reducing glutamate uptake. **Biol Trace Elem Res.** 2014; 158: 392-98.

⁷⁷Taylor A. Biochemistry of tellurium. **Biol Trace Elem Res.** 1996; 55: 231-39.

⁷⁸Tiano L, Fedeli D, Santroni AM, Villarini M, Engman L, Falcioni G. **Mutat. Res.** 2000; 464: 269.

⁷⁹Toews AD, Roe EB, Goodrum JF, Bouldin TW, Weaver J, Goines ND, Morell P. Tellurium causes dose-dependent coordinate down-regulation of myelin gene expression. **Brain Res Mol Brain Res.** 1997; 49: 113-19

⁸⁰Vij P, Hardej D. Evaluation of tellurium toxicity in transformed and non-transformed human colon cells. **Environ Toxicol Pharmacol.** 2012; 340: 768-82

⁸¹Wyse AT, Bavaresco CS, Reis EA, Zugno AI, Tagliari B, Calcagnotto T, Netto CA. Training in inhibitory avoidance causes a reduction of Na⁺,K⁺-ATPase activity in rat hippocampus. **Physiol Behav.** 2004; 80: 475-79

⁸²Yarema MC, Curry SC. Acute tellurium toxicity from ingestion of metal-oxidizing solutions. **Pediatrics.** 2005; 116: 319-21

⁸³Zeni G, Ludtke DS, Panatieri RB, Braga AL. Vinylic tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis. **Chem Rev.** 2006; 106: 1032-76.

⁸⁴Zeni G, Panatieri RB, Lissner E, Menezes PH, Braga AL, Stefani HA. Synthesis of polyacetylenic acids isolated from *Heisteria acuminata*. **Org Lett.** 2001; 3: 819-21.

⁸⁵Zhang B, Hou WY, Ye XC, Fu SQ, Xie Y. Adv. **Funct. Mater.** 2007; 17: 486–92.